Gezondheidsraad

Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en *antibiotic stewardship*

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp	: Aanbieding advies *Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en antibiotic stewardship*
Uw kenmerk	: 125159-105463-PG
Ons kenmerk	: I-8376/VR/tvdk/022-B
Bijlagen	: 1
Datum	: 28 april 2015

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het advies *Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en antibiotic stewardship* aan. Het is opgesteld naar aanleiding van uw adviesaanvraag d.d. 2 juli 2013, door een hiervoor ingestelde commissie. Het advies is getoetst door de Beraadsgroep Infectie en immuniteit en de Beraadsgroep Geneeskunde.

Het gebruik van antibiotica is een belangrijk aandachtspunt in het volksgezondheidbeleid, juist omdat dit leidt tot resistentie die vervolgens het gebruik weer bemoeilijkt. In dit advies worden twee aspecten van antibioticagebruik in ziekenhuizen uitgelicht: het profylactisch gebruik ter voorkoming van infecties – met daarbij selectieve decontaminatie (SD) als bijzondere toepassing – en het recent gestarte programma voor *antibiotic stewardship*.

Met betrekking tot SD, een handelwijze die vooral op de intensive care wordt toegepast, laten volgens de commissie de beschikbare wetenschappelijke gegevens geen eensluidende conclusie toe. Over de balans tussen het individuele patiëntenbelang enerzijds – een lagere kans op sterfte – en het belang van de volksgezondheid anderzijds – risico op resistentie tegen (reserve)antibiotica – wordt binnen de commissie verschillend gedacht. Wel is zij unaniem over de randvoorwaarden voor toepassing van SD in een ziekenhuis, namelijk een intensieve monitoring van resistentie middels een goede medisch-microbiologische infrastructuur.

Bezoekadres
Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag
E-mail: v.ruiz@gr.nl
Telefoon (070) 340 59 15

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Onderwerp : Aanbieding advies *Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en antibiotic stewardship*
Ons kenmerk : I-8376/VR/tvdk/022-B
Pagina : 2
Datum : 28 april 2015

De commissie constateert eveneens dat er weinig zicht is op de omvang van profylactische toepassingen van antibiotica en evenmin op de mate van naleving van richtlijnen op dat punt. Zij pleit er dan ook voor om in de registratie van antibioticagebruik onderscheid te maken tussen therapeutische en profylactische toepassingen.

Ten aanzien van het *antibiotic stewardship* beveelt de commissie aan het programma uit te breiden met toezicht op profylactische toepassingen, het verbeteren van afstemming tussen landelijke richtlijnen en lokale standaarden en betere naleving van de richtlijnen. Lokaal kunnen ook lijsten met reservemiddelen worden opgesteld, waartoe de recent verschenen praktijkgids voor *antibiotic stewardship* voldoende handvatten biedt.

Nederland heeft internationaal een goede naam als het gaat om antibioticabeleid in de humane geneeskunde: beperkt gebruik en lage resistentie. De kunst is om dat zo te houden en waar mogelijk nog verder te verbeteren. Ik ben van mening dat de commissie daar met haar advies een zinvolle bijdrage aan levert.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en *antibiotic stewardship*

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2015/12, Den Haag, 28 april 2015

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Antibiotica in ziekenhuizen: profylaxe en *antibiotic stewardship*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/12.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Antibiotics in hospitals: prophylaxis and antibiotic stewardship. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/12.

ISBN: 978-94-6281-026-6

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *15*

1 Inleiding *19*
1.1 Adviesaanvraag *19*
1.2 Verkenning van het veld *20*
1.3 Werkwijze *22*
1.4 Opbouw van het advies *22*

2 Profylactisch gebruik van antibiotica *23*
2.1 Gebrek aan kwantitatieve gegevens *23*
2.2 Aandachtspunten bij toepassing van antibiotica voor profylaxe *24*
2.3 Gebruik van antibiotica met andere doelen dan bestrijding infectieziekten *25*
2.4 Conclusie *26*

3 Selectieve darmdecontaminatie en selectieve orofaryngeale decontaminatie *27*
3.1 De handelwijzen *27*
3.2 Klinische effecten *29*
3.3 Effecten met betrekking tot resistentie *31*

3.4 Standpunt van de commissie *34*
3.5 Randvoorwaarden bij toepassing SD *36*

4 Antibiotic stewardship *39*
4.1 Antibiotic stewardship *40*
4.2 Reservemiddelen en beperkt voorschrijfbare antimicrobiële middelen *42*
4.3 Aandachtspunten bij antibiotic stewardship *42*

5 Conclusies en aanbevelingen *45*
5.1 Selectieve decontaminatie *45*
5.2 Monitoring van het (profylactisch) gebruik van antibiotica *46*
5.3 Uitbreiding van antibiotic stewardship *46*
5.4 Reserveren van antibiotica *47*
5.5 Ten slotte *47*

Literatuur *49*

Bijlagen *55*
A De adviesaanvraag *57*
B De commissie *59*
C Geraadpleegde deskundigen *61*
D Voorbeeld reservelijst antibiotica *63*

Samenvatting

In de zomer van 2013 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad om advies over het gebruik van antibiotica in de humane gezondheidszorg. De vragen van de minister spitsen zich toe op twee hoofdpunten. Als eerste verzoekt de minister de Gezondheidsraad in te gaan op de aspecten van (be)handelwijzen met antibiotica die mogelijk antibioticaresistentie in de hand zouden kunnen werken, waarbij selectieve decontaminatie als specifiek voorbeeld wordt genoemd. Als tweede vraagt de minister om advies over mogelijk aanvullende maatregelen op het in Nederlandse ziekenhuizen ingezette programma voor *antibiotic stewardship* en, in aanvulling daarop, naar nut en noodzaak van het reserveren van bepaalde antibiotica voor specifieke gevallen.

Profylaxe

Antibiotica worden niet alleen toegepast ter behandeling van bestaande infecties, maar ook om infecties te voorkómen. Deze laatste toepassing wordt profylaxe genoemd. In ziekenhuizen wordt profylaxe vooral toegepast ter voorkoming van wondinfecties na operaties, bij een aantal chronische aandoeningen en in de neonatologie.

De commissie die het advies heeft opgesteld constateert dat er weinig zicht is op de omvang van profylaxe. In de bestaande registraties voor antibioticagebruik wordt namelijk geen onderscheid gemaakt tussen gebruik voor therapeutische of

profylactische doeleinden. Daarnaast blijkt dat specialistische richtlijnen over profylactisch antibioticagebruik niet altijd eensluidend zijn, dat lokale interpretaties soms van deze richtlijnen verschillen en dat de richtlijnen soms onvoldoende worden toegepast.

Een laatste punt dat de commissie in dit kader noemt is het gebruik van antibiotica voor andere doeleinden dan het bestrijden van infectieziekten. Zij geeft de beroepsgroepen in overweging te onderzoeken of het op deze manier gebruiken van antibiotica opweegt tegen het risico van resistentieontwikkeling.

Selectieve decontaminatie

Selectieve orofaryngeale decontaminatie (SOD) en selectieve darmdecontaminatie (SDD) – samengevat met de term selectieve decontaminatie (SD) – zijn profylactische handelwijzen die vooral op de intensive care (IC) worden toegepast. Het doel van SD is door preventieve toediening van een combinatie van verschillende antibiotica bacteriële infecties als gevolg van mechanische beademing tegen te gaan. In dit advies bespreekt de commissie SD apart omdat bij deze handelwijze een antibioticum wordt gebruikt dat als laatste redmiddel dient bij het behandelen van infecties door multiresistente bacteriën.

De commissie geeft een overzicht van de – vooral uit Nederlands onderzoek afkomstige – wetenschappelijke gegevens met betrekking tot SD, waarbij zij de nadruk legt op het terugdringen van de sterfte op de IC als (potentieel) voordeel van SD en op het ontstaan van resistente micro-organismen als (potentieel) nadeel. Binnen de commissie wordt verschillend gedacht over de bewijskracht voor het effect van SD op overleving van patiënten op de IC. Een deel van de commissie acht een significante reductie van sterfte voldoende overtuigend aangetoond. Een ander deel vindt het effect te klein en de beperkingen van de studies te groot om zich achter de conclusie te scharen dat SDD en SOD bewezen effectief zijn. Tegelijkertijd laat het onderzoek op dit moment een afname in resistente micro-organismen zien, maar is het ontstaan van een toename niet uit te sluiten. Over het risico op een dergelijke toename wordt binnen de commissie eveneens verschillend gedacht. Op basis van de nu beschikbare gegevens kan de commissie geen eensluidend antwoord geven op de vraag of de (huidige, meer individuele) potentiële voordelen van SD zwaarder wegen dan de (toekomstige, meer op volksgezondheid betrekking hebbende) potentiële nadelen. Zij kan dan ook geen uitspraak doen voor of tegen deze handelwijze.

Tegelijkertijd constateert de commissie dat SD in steeds meer Nederlandse ziekenhuizen wordt toegepast of wordt ingevoerd. In het licht van het volksge-

zondheidbelang (het behoud van lage resistentie in Nederland) adviseert de commissie daarom dat beroepsgroepen en ziekenhuizen bij hun besluitvorming over SD een aantal randvoorwaarden betrekken, zoals het nauwkeurig monitoren van mogelijke resistentieontwikkeling en het nadenken over situaties waarin het gebruik van SD zou moeten worden heroverwogen.

Antibiotic stewardship

Antibiotic stewardship is een internationaal omarmd concept van intramurale, multidisciplinaire samenwerking om goed gebruik van antibiotica te bevorderen en onjuist gebruik af te laten nemen, met als doelen verbetering van de *patient outcome*, verbetering van de kosteneffectiviteit van de behandeling en terugdringen van de nadelen van antibioticagebruik, waaronder resistentie. In Nederland is per 1 januari 2014 een programma voor *antibiotic stewardship* van start gegaan.

Als aanvullende aandachtspunten bij dit programma wijst de commissie op het belang van specifieke aandacht voor profylaxe. Daarnaast is het van belang de onderlinge afstemming en lokale interpretatie van richtlijnen en standaarden met betrekking tot juist antibioticagebruik te optimaliseren. Tot slot adviseert de commissie vooralsnog op lokaal niveau tot lijsten voor reservemiddelen te komen, conform het voorbeeld in de *Praktijkgids Antimicrobial Stewardship* in Nederland.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Antibiotics in hospitals: prophylaxis and antibiotic stewardship. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/12

In the summer of 2013, the Minister of Health, Welfare and Sport asked the Health Council for advice regarding the use of antibiotics in human health care. The Minister's questions focused on two main issues. Firstly, the Minister asked the Health Council to address aspects of antibiotic therapy that may contribute to antibiotic resistance, with selective decontamination mentioned as a specific example. Secondly, the Minister requested advice about potential measures that may be implemented within the framework of the antibiotic stewardship programme deployed in Dutch hospitals and, additionally, about the utility and necessity of reserving certain antibiotics for specific cases.

Prophylaxis

Antibiotics are not only used to treat existing infections, but also to prevent infections. The latter application is called prophylaxis. In hospitals, prophylaxis is primarily used to prevent wound infections after surgery, for a number of chronic conditions, and in neonatology.

The Committee that drafted the advisory report notes the scope of prophylaxis remains largely invisible, one of the reasons for this being that the existing registries for antibiotic use do not distinguish between therapeutic or prophylactic use. Additionally, specialist guidelines on prophylactic antibiotic use are not always consistent, local interpretations sometimes deviate from these guidelines, and the guidelines are sometimes insufficiently implemented.

A final point the Committee wishes to address within this context is the use of antibiotics for purposes other than combating infectious diseases. The Committee asks the professions in question to consider researching whether such use of antibiotics outweighs the risks of resistance development.

Selective decontamination

Selective oropharyngeal decontamination (SOD) and selective digestive decontamination (SDD) – collectively referred to as selective decontamination (SD) – are prophylactic treatments primarily utilised by intensive care units (ICU). The goal of SD is to prevent bacterial infections resulting from the use of mechanical ventilation by preventive administration of a combination of antibiotics. In this advisory report, the Committee discusses SD separately, as this treatment modality uses an antibiotic that is a last resort for the treatment of infections caused by multiresistant bacteria.

The Committee provides an overview of the scientific data on SD, the majority from research conducted in the Netherlands, emphasising the reduction of ICU mortality as a (potential) advantage of SD and the development of resistant microorganisms as a (potential) disadvantage. Opinion within the Committee is divided on the quality of evidence supporting the effects of SD on patient survival in the ICU. One part of the Committee considers the evidence for a significant reduction in mortality to be convincing. Another considers the effect too small and the study limitations too significant to support the conclusion that SDD and SOD are demonstrably effective. Additionally, current research has shown a reduction in resistant microorganisms, although an increase cannot be ruled out. Opinion within the Committee is also divided regarding the risk of such an increase. Based on currently available data, the Committee cannot provide a clear answer to the question of whether the (current, more individual) potential advantages of SD outweigh the (future, more public health-related) potential disadvantages. Therefore, it cannot make a recommendation on the merits of this treatment modality.

At the same time, the Committee notes that SD is increasingly common in Dutch hospitals. Considering the public health interests at stake (maintenance of low resistance in the Netherlands), the Committee therefore recommends professional organisations and hospitals consider a number of preconditions in their decision-making regarding SD, including careful monitoring of resistance development and consideration of situations where SD use should be reconsidered.

Antibiotic stewardship

Antibiotic stewardship is an internationally embraced concept of intramural, multidisciplinary cooperation designed to promote responsible use of antibiotics and reduce inappropriate use, in order to improve patient outcome, improve treatment cost-effectiveness and reduce the disadvantages of antibiotic use, including resistance. A programme for antibiotic stewardship was launched in the Netherlands on 1 January 2014.

The Committee feels additional areas for attention in this programme include specific attention for prophylaxis. Additionally, optimising mutual agreement and local interpretation of guidelines and standards related to correct antibiotic usage is important. Finally, the Committee recommends defining lists for reserved antibiotics at the local level, in accordance with the example illustrated in the Practice Guide Antimicrobial Stewardship in the Netherlands.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Adviesaanvraag

Op 2 juli 2013 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad een adviesaanvraag van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over antibioticagebruik in de humane gezondheidszorg (bijlage A). De achtergrond van de adviesaanvraag is de bezorgdheid die er bestaat rond het ontstaan en de verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen (BRMO).*

De adviesaanvraag bestaat uit twee hoofdvragen. De minister van VWS vraagt de Gezondheidsraad als eerste of er aspecten zijn aan het voorschrijfgedrag en gebruik van antibiotica, waaronder (preventieve) handelwijzen zoals selectieve darmdecontaminatie (SDD), die het ontstaan en de verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen in de hand werken.

De tweede – bredere – vraag van de minister gaat over het antibioticabeleid in ziekenhuizen. De minister vraagt of er naast het *antibiotic stewardship*, waarvan de invoering sinds 1 januari 2014 van start is gegaan, aanvullende maatregelen genomen kunnen worden ter verbetering van het antibioticabeleid. In aanvulling daarop vraagt de minister of bepaalde middelen uitsluitend als reservemiddel ingezet zouden moeten worden om met BRMO geïnfecteerde patiënten te kunnen blijven behandelen.

* BRMO zijn gedefinieerd als micro-organismen die resistent zijn tegen de meest geëigende (dus eerste keus) antibiotica of tegen een combinatie van therapeutisch belangrijke antibiotica.[1]

In aanvulling op de adviesaanvraag constateert de commissie dat bij het gebruik van antibiotica in de eerstelijnsgeneeskunde en in de verpleeghuizen vergelijkbare vragen zijn te stellen zoals die bij het gebruik van antibiotica in ziekenhuizen. De beantwoording van deze vragen valt buiten het bestek van dit advies. De commissie adviseert echter wel daar separaat aandacht aan te geven.

1.2 Verkenning van het veld

1.2.1 Infectiepreventie

Het adagium 'voorkómen is beter dan genezen' geldt bij uitstek ook voor infectieziekten. Aan de preventie van infecties wordt daarom in Nederlandse ziekenhuizen veel aandacht gegeven door de multidisciplinaire commissies infectiepreventie. De uitvoering daarvan vindt plaats op de werkvloer. De begeleiding en het praktische toezicht ligt vooral bij de deskundigen infectiepreventie. Vanuit medisch oogpunt zijn de artsen-microbiologen eindverantwoordelijk. De Werkgroep Infectiepreventie (WIP) stelt landelijke richtlijnen op voor de preventie van infecties in Nederlandse zorginstellingen met als doel richting te geven aan het handelen in de praktijk.[2] In het visiedocument van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) over *antibiotic stewardship* – dat verder in paragraaf 1.2.4 en in hoofdstuk 4 ter sprake komt – wordt infectiepreventie nadrukkelijk als pijler van resistentiebeheersing genoemd.[3]

1.2.2 Antibioticagebruik in Nederland en de registratie daarvan

Nederland heeft internationaal een goed imago ten aanzien van het terughoudend voorschrijven van antibiotica. In vergelijking met andere Europese landen wordt in de Nederlandse humane gezondheidszorg relatief weinig antibiotica voorgeschreven.[4,5] In de veterinaire sector – met name in de intensieve veehouderij – was Nederland echter jarenlang koploper in het antibioticagebruik. Sinds enige jaren is daar door maatschappelijke druk en dwingende regels een kentering in opgetreden: sinds 2009 is het veterinair gebruik van antibiotica met ruim de helft afgenomen en is ook een afname in resistentie bij bacteriën in de veehouderij gemeten.[5,6]

Het antibioticagebruik in Nederlandse ziekenhuizen wordt geregistreerd door de SWAB en dat in de huisartsenpraktijken door de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK).[5] In die registraties wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen voorschrijven voor therapie (behandeling van een al bestaande infectie) en

als profylaxe (het voorkómen van een infectie). Evenmin is informatie beschikbaar over correct versus incorrect gebruik van antibiotica.

1.2.3 Antibiotica en resistentie

Antibioticaresistentie is een wereldwijd probleem, dat voor een belangrijk deel wordt veroorzaakt door (verkeerd) gebruik van antibiotica.[5] Een belangrijk punt van zorg hierbij zijn de BRMO. Verschillende types bacteriën hebben zich inmiddels tot BRMO ontwikkeld of kunnen dat doen, bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus* (Methicillineresistente *Staphylococcus aureus,* MRSA)*, Escherichia coli* (Extended Spectrum Beta-lactamase producerende *Escherichia coli (*ESBL-producerende *E. coli)* en *Enterococcus faecium* (vancomycine-resistente enterokokken, VRE).[7,8]

De laatste jaren is de gecombineerde resistentie tegen verschillende antibiotica toegenomen.[5] In NethMap (zie paragraaf 1.2.4) wordt daarnaast bezorgd gewezen op het langzaam stijgen van de MIC-waardes (*minimal inhibitory concentration*; de minimale concentratie antibioticum die de groei van de betreffende bacterie remt) onder het klinische afkappunt voor resistentie. Zo werd in tien procent van *Neisseria meningitidis* veranderingen in het zogeheten *pen* gen gevonden, die de in die bacterie waargenomen verschuivingen in de MIC-waarde richting minder gevoeligheid verklaart.[5]

In vergelijking met de meeste andere landen is de algehele resistentie in Nederland nog laag. Het *search and destroy* beleid ten aanzien van MRSA heeft zijn vruchten afgeworpen en MRSA komt in de Nederlandse ziekenhuizen weinig voor. Ook ESBL-producerende *E. coli* komt in Nederland veel minder voor dan in bijvoorbeeld Zuid- en Oost-Europa.[9] Gezien de ook in ons land stijgende resistentie tegen antibiotica is blijvende aandacht echter van groot belang.

1.2.4 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid en visiedocument gebruik antibiotica

De SWAB is in 1996 opgericht op initiatief van de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA). De SWAB coördineert in Nederland de surveillance van antibioticagebruik bij mensen en rapporteert jaarlijks in samenwerking met het Centrum Infectieziektebestrijding in NethMap over het gebruik van antibiotica en de resistentiecijfers van klinisch belangrijke bacteriën voor de humane sector. De SWAB ontwikkelt ook richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij volwassenen in het ziekenhuis.

In 2012 heeft de SWAB op verzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) in een visiedocument een advies gegeven over de vraag welk beleid ten aanzien van antibiotica in ziekenhuizen en in de eerste lijn nodig is om de behandelbaarheid van infecties bij patiënten zo lang mogelijk te waarborgen. Het beleid dat de SWAB voorstelt steunt op drie pijlers: richtlijnen voor het stringent gebruik van antibiotica, het instellen van antibioticateams (A-teams) in ziekenhuizen en het tegengaan van resistentie door middel van infectiepreventie. Deze visie is in 2012 door de IGZ bekrachtigd.[10] De commissie komt in hoofdstuk 4 terug op het visiedocument en *antibiotic stewardship*.

1.3 Werkwijze

Teneinde de vragen van de minister te beantwoorden heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad een breed samengestelde commissie geïnstalleerd (bijlage B). De commissie heeft zeven keer vergaderd. Daarnaast is een aantal externe deskundigen geraadpleegd (bijlage C).

Het advies is getoetst in de Beraadsgroep Geneeskunde en in de Beraadsgroep Infectie en immuniteit.

1.4 Opbouw van het advies

In hoofdstuk 2 van dit advies gaat de commissie in op verschillende aspecten van het profylactisch gebruik van antibiotica. De commissie bespreekt in hoofdstuk 3 apart door de minister van VWS genoemde selectieve decontaminatie, een vorm van profylaxe die (vrijwel) uitsluitend op de intensive care wordt toegepast. Vervolgens gaat de commissie in hoofdstuk 4 in op de vragen omtrent *antibiotic stewardship*. De conclusies en aanbevelingen worden geformuleerd in hoofdstuk 5.

Hoofdstuk 2

Profylactisch gebruik van antibiotica

Antibiotica worden toegepast voor de behandeling van bestaande infecties, maar ook om infecties te voorkómen. Deze laatste toepassing wordt profylaxe genoemd. Profylaxe wordt toegepast ter voorkoming van wondinfecties na operaties (peri-operatieve of chirurgische profylaxe), maar ook bij tandheelkunde*, chronische aandoeningen en neonatologie. Ook de in hoofdstuk 3 besproken selectieve darmdecontaminatie (SDD) en selectieve orofaryngeale decontaminatie (SOD) zijn profylactische toepassingen. Omdat antibioticagebruik onvermijdelijk leidt tot resistentie, is het van groot belang dat ook profylactisch gebruik van antibiotica niet onnodig plaatsvindt. In dit hoofdstuk schetst de commissie de stand van zaken rond profylaxe in Nederland. Tot slot staat de commissie kort stil bij andere toepassingen van antibiotica dan voor de behandeling van en profylaxe bij infectieziekten.

2.1 Gebrek aan kwantitatieve gegevens

Er is veel wetenschappelijke literatuur beschikbaar over profylactische toepassingen van antibiotica, maar die literatuur is vrijwel uitsluitend gericht op de toepassing *an sich* – hoeveel van welk antibioticum moet wanneer en hoe lang gegeven worden. Gegevens over de omvang van profylaxe zijn schaars, ook voor Nederland. Voor ons land is de voornaamste reden hiervoor dat in de registratie

* Tandheelkunde wordt soms ook onder de 'algemene' peri-operatieve profylaxe geschaard.

van gebruik van antibiotica (door de SWAB en de SFK) alleen systematisch de hoeveelheden gebruikt antibioticum worden geregistreerd, maar niet de indicatie waarvoor het wordt voorgeschreven. Het is daardoor niet mogelijk onderscheid te maken tussen gebruik voor therapeutische en voor profylactische doeleinden. Wel is er in 2013 door het PREZIES-netwerk (Preventie van ziekenhuisinfecties door surveillance) een zogeheten puntprevalentiestudie* uitgevoerd, waarin werd bijgehouden met welk doel (therapie of profylaxe) antibiotica werden voorgeschreven.[5] Uit het onderzoek bleek dat van de ruim 7.500 patiënten uit de 25 deelnemende ziekenhuizen ongeveer een derde deel antibiotica ontving, via een totaal aantal van ruim 3.000 voorschriften.[11] Daarvan waren er ruim 2.100 voor de behandeling van infecties en een kleine 700 voor profylaxe (de rest voor andere of onbekende indicaties). In dit onderzoek zijn echter de dosering en de duur van de verstrekking niet meegenomen.

2.2 Aandachtspunten bij toepassing van antibiotica voor profylaxe

Profylactisch gebruik van antibiotica kan zinvol zijn. Ook hier geldt echter dat het voorschrijven en gebruik zorgvuldig moet plaatsvinden, om resistentievorming te voorkomen. In deze paragraaf bespreekt de commissie een tweetal punten die naar haar mening van belang zijn bij het juist toepassen van profylaxe en die verbetering behoeven ten opzichte van de huidige praktijk.

2.2.1 Uitvoering en registratie van gebruik

De commissie constateerde al dat er in het algemeen een gebrek is aan kwantitatieve gegevens over het profylactisch gebruik van antibiotica. Hierdoor is het lastig een antwoord te geven op de vraag of dit profylactisch gebruik wel op de juiste manier plaatsvindt. De commissie noemt hier als voorbeelden de chirurgische profylaxe en de profylaxe bij chronische en recidiverende infecties.

Bij chirurgische profylaxe leidt de (acute) zorg voor de patiënt tot een toedienen van antibiotica dat niet altijd volgens de richtlijnen is.[12-15] Daar komt bij dat het voor het ziekenhuis moeilijk is het toedienen van antibiotica bij chirurgie te registreren omdat dit meestal buiten het voorschrijfsysteem van de ziekenhuizen plaatsvindt.

Bij antibiotische profylaxe bij chronische of recidiverende infecties is het beeld wisselend. Bij urineweginfecties is de profylaxe doorgaans redelijk onder-

* In een puntprevalentiestudie wordt onderzocht bij welk deel van de patiënten op een bepaald moment een bepaalde handeling (in dit geval het gebruik van antibiotica) wordt uitgevoerd.

bouwd en wordt het juiste type antibioticum gegeven.[16] Een ander voorbeeld van bewezen effectieve profylaxe is de PCP (*Pneumocystis carinii*-pneumonie) profylaxe bij hiv-patiënten.[17] Bij andere vormen van antibiotische profylaxe bij chronische of recidiverende infecties heeft de commissie vanuit haar professionele ervaring echter de indruk dat een voldoende onderbouwing ontbreekt. Tegelijkertijd heeft zij weinig zicht op de omvang van het probleem en de situaties waarin dit aan de orde is.

2.2.2 *Afstemming van richtlijnen*

De commissie constateert dat de richtlijnen voor het profylactisch gebruik van antibiotica niet altijd eensluidend zijn. Als voorbeeld noemt de commissie ook hier chirurgische profylaxe, waarschijnlijk de meest toegepaste en best onderzochte vorm van profylactisch antibioticagebruik. Internationaal gelden voor deze toepassing van profylaxe een aantal algemene principes, die ook in Nederland gehanteerd worden.[15,18-20] Elementen hiervan zijn bijvoorbeeld dat profylaxe niet gegeven wordt bij schone ingrepen (uitgezonderd het plaatsen van protheses) en dat profylaxe langer dan 24 uur na een ingreep niet zinvol is. De commissie stelt vast dat de uitgangspunten van de recente ASHP-richtlijn[20], het *ECDC technical report*[15] en ook de SWAB-richtlijn uit het jaar 2000[18] overeen komen. Tegelijkertijd zijn er verschillen tussen de richtlijnen van beroepsgroepen en/of zijn er (lokale) interpretaties van de toepassing van die richtlijnen. Daarbij gaat het dan bijvoorbeeld om de duur van de profylaxe; 24 uur in plaats van één gift of 3 tot 5 dagen in plaats van één dag. Een voorbeeld hiervan is de profylaxe bij heupvervanging in de orthopedie, waarbij de Nederlandse Orthopaedische Vereniging aanbeveelt altijd systemische antibiotica (1e of 2e generatie cefalosporines) te geven gedurende maximaal 24 uur[21], terwijl de SWAB adviseert één keer 1g cefazoline iv te geven.[19]

Waar het profylactisch antibioticagebruik betreft is het van groot belang landelijke specialistische en SWAB-richtlijnen af te stemmen. Een daaropvolgende stap is een vertaling van de landelijke richtlijnen naar de lokale situatie. Tot slot is het zaak de richtlijnen ook toe te passen. Er zijn aanwijzingen dat dit onvoldoende gebeurt.[18]

2.3 Gebruik van antibiotica met andere doelen dan bestrijding infectieziekten

Hoewel antibiotica zijn geregistreerd om infecties te bestrijden worden ze soms voor andere doelen ingezet. De commissie noemt hier het voorschrijven van ery-

thromycine voor bevordering van de maaglediging van patiënten, een handelwijze die onder meer op de intensive care plaatsvindt.[22,23] Dit gebruik wordt niet opgenomen in de registratie van antibioticagebruik in relatie tot infectieziekten. SFK verzamelt sinds 2001 gegevens over het gebruik van geneesmiddelen in ziekenhuizen, maar indicaties worden daarbij niet vermeld. Het totale gebruik van erythromycine is dan wel te achterhalen, maar niet voor welke doelstelling: infectiebestrijding, profylaxe of maaglediging.[24]

De commissie geeft de beroepsgroepen in overweging te onderzoeken of het op deze manier gebruiken van antibiotica opweegt tegen het risico van resistentieontwikkeling.

2.4 Conclusie

Profylactisch gebruik van antibiotica kan zinvol zijn, mits er sprake is van een goede indicatiestelling. De commissie wijst er echter op dat er geen goed inzicht is in de omvang van het profylactische gebruik van antibiotica, en evenmin in het gebruik voor andere doelen dan de bestrijding van infectieziekten. Een goede registratie van de indicatie van antibioticagebruik kan dit inzicht vergroten. Verder zijn er soms voor één handelwijze meerdere richtlijnen die niet altijd goed op elkaar aansluiten, zijn landelijke richtlijnen en lokale specialistische standaarden niet altijd goed op elkaar afgestemd en is de (lokale) toepassing van richtlijnen en standaarden niet altijd juist. In hoofdstuk 4, over *antibiotic stewardship*, komt de commissie op deze onderwerpen terug en doet zij aanbevelingen hoe deze situatie te verbeteren is.

Hoofdstuk 3

Selectieve darmdecontaminatie en selectieve orofaryngeale decontaminatie

De minister van VWS vraagt de commissie of er aspecten zijn aan het voorschrijfgedrag en gebruik van antibiotica, waaronder (preventieve) handelwijzen zoals selectieve darmdecontaminatie (SDD), die het ontstaan en de verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen in de hand werken. In dit hoofdstuk gaat de commissie nader in op SDD en de daaraan verwante selectieve oropharyngeale decontaminatie (SOD), omdat het in dit geval gaat om profylactische handelwijzen waarbij een antibioticum wordt gebruikt dat als laatste redmiddel dient bij het behandelen van infecties door multiresistente bacteriën.

Als eerste bespreekt de commissie de gewenste klinische effecten van SDD en SOD, waarbij de nadruk ligt op een verbetering in de overleving van patiënten op de intensive care (IC). Daarna gaat de commissie in op de mogelijke ongewenste effecten van de technieken, zoals het ontstaan van resistente micro-organismen. Vervolgens weegt de commissie de effecten van beide technieken en formuleert zij haar conclusies.

3.1 De handelwijzen

Bacteriële infecties, en dan vooral infecties van de luchtwegen, vormen een belangrijke bron van complicaties bij (mechanisch beademde) patiënten die zijn opgenomen op een IC.[25] Het idee is dat die infecties voorafgegaan worden door een kolonisatie van het maag-darmkanaal van de patiënt door potentieel patho-

gene aerobe, vaak Gram-negatieve, micro-organismen.* Preventieve toediening van een combinatie van verschillende antibiotica zou die kolonisatie kunnen tegengegaan, terwijl tegelijkertijd de voor de patiënt belangrijke anaerobe darmbacteriën gespaard blijven: selectieve decontaminatie (SD).[26,27]

Er worden twee vormen van SD onderscheiden, selectieve orofaryngeale decontaminatie (SOD) en de selectieve darmdecontaminatie (SDD). SOD bestaat uit het viermaal daags toedienen van niet-resorbeerbare antibiotica, waaronder colistine, in de orofarynx (mondkeelholte).[28] Bij SDD wordt aan dit behandelregime toegevoegd een viermaal daagse toediening van dezelfde antibiotica in de maag en een intraveneuze toediening van een ander antibioticum gedurende de eerste vier dagen na opname.[28,29]

3.1.1 Belangrijke publicaties

De eerste publicatie over SDD bij patiënten op de IC ging over Nederlands onderzoek.[27] Ook veel van de latere publicaties zijn gebaseerd op onderzoek dat in ons land is uitgevoerd. Nog steeds worden SDD en SOD voornamelijk in Nederland toegepast.[30]

De SWAB heeft in 2000 voor het eerst een richtlijn opgesteld over SDD als handelwijze bij beademde patiënten op de IC.[31] Het oordeel van de SWAB was toen dat er geen overtuigend bewijs was voor de effectiviteit van SDD, vooral omdat er te weinig onderzoek van goede kwaliteit beschikbaar was.

Sinds het verschijnen van de eerste richtlijn van de SWAB zijn er drie grote Nederlandse studies verricht, die hebben geleid tot meerdere publicaties.[28,29,32-35] De commissie komt in dit hoofdstuk verschillende keren op deze studies terug, en spreekt daarbij over het onderzoek van De Jonge e.a.[29], van De Smet e.a.[28] en van Oostdijk e.a.[35]

In 2006 heeft de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) de richtlijn *Het voorkomen van bacteriële longontsteking en sterfte tijdens beademing* uitgebracht.[36] De NVIC concludeerde dat het klassieke, volledige, uit vier componenten bestaande SDD-protocol leidde tot zowel een significante vermindering van het aantal longontstekingen als tot een significante vermindering van de sterfte. De SWAB heeft zeer recent een update van de eerder opgestelde richtlijn gepubliceerd, die door de NVIC is geaccepteerd.[37] De richtlijncommissie van

* In de microbiologie wordt onderscheid gemaakt tussen strikt aerobe micro-organismen, die voor hun groei zuurstof in het milieu nodig hebben, facultatief anaerobe bacteriën (die met en zonder zuurstof kunnen groeien) en strikt anaerobe micro-organismen (die aan zuurstof te gronde gaan).
Met de kleuring volgens Gram wordt, op basis van verschillen in opbouw van de celwand, onderscheid gemaakt tussen Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen.

de SWAB stelde vast dat er voldoende bewijs voorhanden is om te concluderen dat SDD en SOD de sterfte op de IC van beademde patiënten reduceren, zonder toename van resistente micro-organismen. Als voorwaarde stelt de SWAB daar wel bij dat er bij de patiënten die SD ontvangen een microbiologische surveillance moet plaatsvinden van luchtwegen en rectum. Het gebruik van SD wordt ontraden bij patiënten die gekoloniseerd zijn met Enterobacterieceae en *Pseudomonas aeruginosa* die resistent zijn voor de antibiotica tobramycine/gentamicine én carbapenem.[37]

3.2 Klinische effecten

De commissie gaat als eerste in op het effect van SD op de overleving van patiënten op de IC. Vervolgens staat zij stil bij de effecten van SD op ziekte.

3.2.1 SD en overleving van patiënten op de IC

In twee van de drie recente Nederlandse onderzoeken is de overleving van patiënten die behandeld werden met SDD of SOD vergeleken met die van patiënten die geen SD ontvingen.[28,29] Beide onderzoeken betroffen randomised controlled trials (RCT's) waarbij de patiënten niet individueel werden gerandomiseerd maar op afdelingsniveau (de zogeheten cluster randomised controlled trial of cRCT). De patiënten lagen dus per groep bij elkaar (SDD of controle). Dat is bij het onderzoek naar SD volgens de onderzoekers noodzakelijk omdat bij individuele randomisatie (waarbij SD-patiënten en controlepatiënten door elkaar zouden liggen) overdracht van micro-organismen tussen patiënten niet is uit te sluiten.[29] Het effect van SD zou daarmee minder zuiver zijn vast te stellen. De commissie bespreekt hier de twee onderzoeken en betrekt daarbij de kanttekeningen die bij deze onderzoeken in de wetenschappelijke literatuur zijn geplaatst.

Het oudste onderzoek, van De Jonge e.a.[29], betrof een in één ziekenhuis uitgevoerde cRCT naar het effect van SDD met in totaal 934 patiënten. De groep behandelde patiënten kende een statistisch significant betere overleving dan de controlegroep: de sterfte op de IC was 14,8 procent in de groep die SDD ontving en 22,9 procent in de controlegroep ($p= 0,002$).

De kritiek op dit onderzoek richtte zich op de manier van randomiseren: door patiënten per afdeling te randomiseren hebben mogelijke verschillen tussen die afdelingen (in overleving van de patiënten voorafgaand aan het onderzoek, in verplegend personeel, in werkroutine) invloed op de resultaten gehad.[38-40] De onderzoekers achtten het bestaan van een deel van deze verschillen onwaar-

schijnlijk en verwachtten dat de erkende verschillen niet verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor het gevonden verschil in overleving.[41]

Het tweede onderzoek, dat van De Smet e.a.[28], betrof een in dertien ziekenhuizen uitgevoerde cRCT naar het effect van SDD en SOD met in totaal 5.939 patiënten. Na een eerste analyse van de overleving van de patiënten op dag 28 na de start van de therapie was de sterfte in de controlegroep 27,5 procent, in de SOD-groep 26,6 procent, en in de SDD-groep 26,9 procent. Na correctie voor de gebleken verschillen in de kenmerken van de onderzoekspopulaties (*baseline characteristics*), bleek een betere overleving van de patiënten na SDD of SOD in vergelijking met patiënten die geen SDD of SOD kregen: de adjusted odds ratio voor sterfte gedurende de eerste 28 dagen was bij SDD 0,83 (95 procents betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] 0,72 tot 0,97), en bij SOD 0,86 (95% BI 0,74 tot 0,99).[28] De auteurs schatten in dat SDD en SOD leiden tot een absolute sterftevermin-dering op dag 28 met respectievelijk 3,5 procent en 2,9 procent. De adjusted odds ratio voor sterfte in het ziekenhuis was bij SDD 0,88 (95%-BI 0,76 tot 1,01) en bij SOD 0,85 (95% BI 0,74 tot 0,98). Na één jaar waren de verschillen in overleving tussen de patiënten die SDD of SOD ontvingen en de controlegroep niet langer statistisch significant: de adjusted odds ratio voor sterfte na één jaar was bij SDD 0,93 (95% BI 0,81 tot 1,07), bij SOD 0,89 (95% BI 0,77 tot 1,02).[34]

Ook bij dit onderzoek was er kritiek op het feit dat er gekozen is voor clusterrandomisatie met de daaraan gekoppelde analyse en correctie van de mogelijke verschillen in samenstelling van de onderzoeksgroepen.[42,43] De conclusie dat SDD en SOD leidden tot een sterftereductie van ongeveer drie procent berust volgens die critici op een belangrijke vooronderstelling, namelijk dat alle verschillen tussen de groepen adequaat zijn gemeten. Volgens hen blijft daarmee de mogelijkheid open dat de gevonden sterftereductie niet het therapeutische effect van SDD of SOD weergeeft, maar ongemeten verschillen in uitgangskenmerken tussen de groepen weerspiegelt.[42]

3.2.2 SD en ziekte bij patiënten op de IC

Beademingsgeassocieerde longontsteking

In de drie recente Nederlandse studies is geen onderzoek gedaan naar het effect van SD op beademingsgeassocieerde longontsteking. Ouder onderzoek naar dat effect is gebundeld in een systematische review.[44] SDD en SOD hebben daarin een afname tot gevolg: de odds-ratio voor SDD was 0,28 (95% BI 0,20 tot 0,38)

en voor SOD 0,34 (95% BI 0,21 tot 0,55). De commissie tekent hierbij aan dat de in de review opgenomen onderzoeken een grote heterogeniteit vertonen in opzet en uitvoering.

In een Nederlandse RCT, die geen onderdeel uitmaakte van de zojuist genoemde review, heeft SOD een afname in het optreden van beademingsgeassocieerde longontsteking tot gevolg: de aandoening trad op bij tien procent van de groep die SOD ontving en bij 23 (p=0,04) en 31 procent (p=0,001) van de twee verschillende controlegroepen die geen SOD ontvingen.[45]

Op de IC verworven bacteriëmie

Het effect van SD op het ontstaan van op de IC verworven bacteriemie is onderzocht in de twee meest recente van de drie Nederlandse cRCT's. In het onderzoek van De Smet e.a. zorgen SDD en SOD – ten opzichte van een controlegroep die geen van beide behandelingen ontving – voor een afname in het optreden van op de IC verworven bacteriëmie door verschillende van de geteste micro-organismen.[28] Het derde Nederlandse onderzoek, van Oostdijk e.a.[35], betrof een multicenter cRCT met in totaal 11.977 patiënten die of SDD of SOD ontvingen. Er was geen controlegroep zonder SDD of SOD, waardoor er alleen een vergelijking tussen het effect van SDD en het effect van SOD kan worden gemaakt. Bij de groep die SDD ontving trad bacteriëmie minder vaak op dan in de groep die SOD ontving: SDD 4,6 procent, SOD 5,9 procent.

3.3 Effecten met betrekking tot resistentie

Er zijn ook bezwaren geopperd tegen SD. De zorgen richten zich op het grootschalige gebruik van antibiotica in het algemeen (dat kan leiden tot het ontstaan van micro-organismen die resistent zijn tegen die antibiotica), maar ook – meer specifiek – op het gebruik van colistine, een antibioticum dat soms het laatste redmiddel is voor patiënten met een infectie door multiresistente bacteriën.[46] Ook resistentie tegen antibiotica uit de carbapenemgroep is hierbij van belang, vanwege het risico op door SD vergemakkelijkte verspreiding van geïmporteerde carbapenem-resistente micro-organismen. Vanwege deze speciale rol van colistine bespreekt de commissie dit antibioticum hier apart.

3.3.1 SD en resistente micro-organismen

Een punt van zorg bij de toepassing van profylactische handelwijzen als SD, waarbij antibiotica worden gebruikt die men het liefst zou bewaren als reserve-

middel, is de vorming en verspreiding van micro-organismen die resistent zijn tegen die middelen. Bij onderzoek naar SD is dan ook veel aandacht uitgegaan naar het ontstaan van die resistentie.

De resultaten van alle tot dan toe gepubliceerde onderzoeken naar SDD of SOD, waaronder de twee Nederlandse cRCT's van De Jonge e.a.[29] en De Smet e.a.[28], zijn samengevat in een recent verschenen meta-analyse.[47] De auteurs van de meta-analyse concluderen dat zij geen verband ontdekken tussen het gebruik van SD en de vorming van resistente pathogene micro-organismen bij patiënten op de IC. Dit suggereert volgens hen dat het gepercipieerde resistentierisico van SD op de lange termijn niet door de beschikbare gegevens wordt bevestigd. De auteurs tekenen daar wel bij aan dat er naar hun mening nog onvoldoende onderzoek naar dit fenomeen is verricht. Relatief veel van de wel beschikbare onderzoeksgegevens zijn overigens uit ons land afkomstig.

In het onderzoek van De Jonge e.a. had SDD een afname in kolonisatie met resistente Gram-negatieve bacteriën tot gevolg.[29] Uit een analyse van de tijdens het onderzoek van De Smet e.a. verzamelde resistente micro-organismen blijkt dat SDD en SOD zijn geassocieerd met een afname in de kolonisatie van de luchtwegen met resistente micro-organismen.[32] In het onderzoek van Oostdijk e.a. resulteerde SDD in vergelijking met SOD in een lager rectaal dragerschap van BRMO: SDD 7,3 procent (95% BI 6,1 tot 8,4), SOD 12,7 procent (95% BI 11,2 tot 14,2) ($p = 0,008$).[35] In dat onderzoek, waarbij overigens geen controlegroep zonder SD was betrokken, trad er een toename in de tijd op in de prevalentie van resistente micro-organismen. Het meest uitgesproken was de toename in dragerschap van aminoglycoside-resistente bacteriën in de darm bij SDD (7 procent per maand, 95% BI 1 tot 13 procent, $p=0,02$).

In een zeer recente publicatie – over ander Nederlands onderzoek dan de eerder genoemde drie – wordt het optreden van resistentie in zeventien IC's die wel SD toepassen vergeleken met dat optreden in dertien IC's die geen SD toepassen.[48] In de onderzoeksperiode van vier jaar nam de resistentie tegen verschillende antibiotica af in de IC's die SD toepassen en toe in de IC's die SD niet toepassen. De introductie van SD in acht andere IC's leidde tot een afname in resistentie tegen alle onderzochte antibiotica. Kanttekeningen hierbij zijn dat alleen een analyse is gemaakt van de bacteriën in keel en sputum; rectaal onderzoek is in deze studie niet verricht. Daarnaast is alleen gekeken naar enkelvoudige resistentie.

3.3.2 SD en colistine

Colistine is een van de antibiotica die worden gebruikt bij SD. Tegelijkertijd is colistine soms het laatste redmiddel voor patiënten met een infectie door multiresistente bacteriën.[46] Het ontstaan van resistentie tegen colistine als gevolg van het gebruik in SD zou dan ook ernstige gevolgen kunnen hebben voor de patiënten die met die multiresistente bacteriën zijn geïnfecteerd. Resistentie tegen colistine kan ontstaan door adaptieve mechanismen of door spontane mutaties in het bacterieel genoom, die gevolgen hebben voor de lipopolysacchariden op de celmembraan van de bacterie waar colistine normaal gesproken op aangrijpt. Ook omgevingsfactoren, zoals een hoge zuurgraad of lage magnesiumconcentratie, lijken invloed te hebben op resistentieontwikkeling. Bacteriën die resistent zijn tegen colistine zijn vrijwel altijd kruisresistent tegen alle polymyxines.[49-51] De kans op resistentie neemt af als colistine in combinatie met andere antimicrobiële middelen wordt gegeven.[46]

Onderzoek naar het optreden van resistentie tegen colistine maakte deel uit van de drie eerder genoemde Nederlandse cRCT's naar SD. In de onderzoeken van De Jonge e.a.[29] en van Oostdijk e.a.[35] worden colistine-resistente micro-organismen sporadisch gevonden (bij ongeveer 1 procent van de patiënten) waardoor een uitspraak over een eventueel verband met SD niet mogelijk was. In het onderzoek van De Smet e.a.[28] worden intrinsiek colistine resistente micro-organismen bij de SDD-groep minder vaak aangetroffen dan bij de SOD- of de controlegroep.

In een ander Nederlands onderzoek naar het verband tussen SDD en het optreden van resistentie tegen colistine (waarbij wel een deel van de patiëntengroep uit het onderzoek van De Smet e.a.[28] was betrokken) trad resistentie even vaak op in de SDD-groep als in de controlegroep.[52] Het optreden van resistentie tegen colistine in de SDD-groep was daarbij gerelateerd aan kolonisatie met Gram-negatieve bacteriën en aan dragerschap van Gram-negatieve bacteriën die ook resistent waren voor het antibioticum tobramycine.

Het hier beschreven Nederlandse onderzoek naar SDD en resistentie tegen colistine vond plaats in een omgeving met een lage achtergrondresistentie. Onderzoek naar SDD en resistentie tegen colistine ten tijde van de aanwezigheid van resistente micro-organismen laat andere resultaten zien. Zo bleek uit onderzoek in Duitsland dat toepassen van SDD met als doel eliminatie van carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* niet tot die eliminatie leidde. Het toepassen van SDD was daarentegen wel geassocieerd met een toename in de ontwikkeling van

secundaire resistentie tegen colistine (twee bacteriestammen) en gentamicine (vijf stammen). Die ontwikkeling leidde tot het stopzetten van SDD.[53] De introductie van SDD in een Nederlands ziekenhuis ten tijde van een uitbraak van ESBL-producerende tobramycineresistente *Klebsiella pneumoniae* was geassocieerd met een toename in resistentie tegen colistine onder deze bacteriën.[54] De onderzoekers concluderen dat het onderzoek argumenten aandraagt die pleiten tegen het gebruik van SDD ten tijde van een uitbraak van micro-organismen met dit resistentieprofiel. Dit is in lijn met de aanbevelingen in de SWAB-richtlijn.[37]

Colistine was tot voor kort in de veeteelt een middel van eerste keus bij de behandeling van verschillende types infecties. Door verschillende aanpassingen is het dat nu niet meer. Het (destijds) veelvuldig gebruik heeft niet tot belangrijke problemen in resistentie bij dieren geleid, terwijl in het zuiden van Europa het intraveneus toedienen van colistine bij de behandeling van multiresistente micro-organismen wel tot verspreide resistentie kan leiden.[55] Deze schijnbare discrepantie tussen het humane en veterinaire veld berust mogelijk op het gegeven dat Klebsiella, die onder mensen een prominente plaats inneemt als colistine-resistente BRMO, bij dieren geen belangrijke pathogeen is. De commissie vindt dat van belang, omdat naar haar mening hierdoor het ontbreken van resistentie tegen colistine in de veehouderij niet zonder meer kan worden geëxtrapoleerd naar de situatie in de ziekenhuizen.*

Het ontstaan van resistentie in combinatie met een clonale verspreiding van resistente micro-organismen kan ervoor zorgen dat de huidige gunstige situatie in ons land kan omslaan. De zorg is daarbij dat het gebruik van SDD bij onvoldoende surveillance een situatie schept die introductie van (colistine-)resistentie op een IC gevolgd door een clonale verspreiding kan vergemakkelijken. Dit is de reden dat de SWAB richtlijn microbiologische surveillance van luchtwegen en rectum uitdrukkelijk adviseert.[37]

3.4 Standpunt van de commissie

In de vorige paragrafen heeft de commissie een overzicht gegeven van de wetenschappelijke gegevens met betrekking tot SD. Zij heeft in dat overzicht de nadruk gelegd op het terugdringen van de sterfte op de IC als (potentieel) voordeel van SD en op het ontstaan van resistente micro-organismen als (potentieel)

* De Gezondheidsraad heeft in 2011 geadviseerd het gebruik van colistine in de veehouderij terug te dringen.[8]

nadeel. Bij de weging van de onderzoeksgegevens sluit de commissie aan op de adviesaanvraag en maakt zij onderscheid tussen het individuele patiëntenbelang en het belang van de volksgezondheid.

Binnen de commissie wordt verschillend gedacht over de bewijskracht voor het effect van SD op overleving van patiënten op de IC. Men is het erover eens dat de gepubliceerde studies beperkingen hebben, maar men denkt verschillend over de zwaarte van die beperkingen. Een deel van de commissie acht een significante reductie van sterfte voldoende overtuigend aangetoond. Een ander deel van de commissie vindt het effect te klein en de beperkingen van de studies te groot om zich achter de conclusie te scharen dat SDD en SOD bewezen effectief zijn.

Tegelijkertijd laat het onderzoek op dit moment een afname in resistente micro-organismen zien, maar is het ontstaan van een toename niet uit te sluiten. Over het risico op een dergelijke toename wordt binnen de commissie eveneens verschillend gedacht.

Uitgaande van het individuele patiëntenbelang – de ernstig zieke patiënt die nu op de IC ligt – is verbetering van de overleving belangrijk. Uitgaande van het belang van de volksgezondheid – de behandelbaarheid van geïnfecteerde patiënten, ook in de toekomst – is behoud van de lage resistentie in ons land een groot goed.

Op basis van de nu beschikbare gegevens kan de commissie geen eensluidend antwoord geven op de vraag of de (huidige, meer individuele) potentiële voordelen van SD zwaarder wegen dan de (toekomstige, meer op volksgezondheid betrekking hebbende) potentiële nadelen. Zij kan dan ook geen uitspraak doen voor of tegen deze handelwijze.

Tegelijkertijd constateert de commissie dat SD in steeds meer Nederlandse ziekenhuizen wordt toegepast of wordt ingevoerd. De recent verschenen richtlijn van de SWAB over dit onderwerp, geaccordeerd door verschillende beroepsgroepen, zal deze toepassing waarschijnlijk verder bestendigen.[37] In het licht van het volksgezondheidbelang (het behoud van lage resistentie in Nederland) adviseert de commissie daarom dat beroepsgroepen en ziekenhuizen bij hun besluitvorming over SD een aantal randvoorwaarden betrekken. De commissie formuleert deze randvoorwaarden, die aansluiten bij de aanbevelingen uit de SWAB-richtlijn, in de volgende paragraaf.

3.5 Randvoorwaarden bij toepassing SD

3.5.1 Monitoring resistentieontwikkeling

De commissie vindt het van het grootste belang waakzaam te blijven ten aanzien van het ontstaan van resistentie in de IC-setting; een zorgvuldige monitoring van het ontstaan en verspreiden van resistentie is bij het inzetten van SD in de ogen van de commissie essentieel. Zij merkt daarbij op dat in het gepubliceerde onderzoek de monitoring van resistentie veelal gebaseerd is op conventionele kweektechnieken en fenotypische resistentiebepalingen. Mogelijk geven in de nabije toekomst alternatieve technieken zoals (meta)genomisch onderzoek van het darm-microbioom van IC-patiënten meer en vroegtijdiger informatie over het (dreigend) ontstaan van resistentie.[56]

De monitoring van resistentie dient zich volgens de commissie primair te richten op het vroeg signaleren van het ontstaan van BRMO in de IC-setting, met name in de klinische kweken en in de periodieke screening van de darmflora van deze groep patiënten. Het slechts weergeven per soort verwekker van gemiddelde resistenties tegen enkelvoudige antibiotica, zoals veelal in het gepubliceerde onderzoek is gedaan, volstaat niet voor de vroege signalering van opduikende BRMO op de IC. Bij de definitie van BRMO dienen resistenties tegen reserve-antibiotica, met name resistentie tegen colistine, te worden meegenomen als criteria, hetgeen nu nog niet het geval is.[1]

3.5.2 Definiëren omstandigheden voor heroverweging SD

In het verlengde van de vorige paragraaf stelt de commissie dat monitoring alleen niet voldoende is. De resistentie in Nederland is in vergelijking met veel andere landen laag, en dat is een groot goed. Het onderzoek dat een betere overleving van patiënten na SD laat zien is uitgevoerd in landen met een lage resistentie, en het is niet duidelijk of die resultaten zijn te extrapoleren naar landen met een hogere resistentie.[30,57,58] Als in de toekomst ook in ons land een toename in de multiresistentie (inclusief resistentie tegen colistine) zou blijken, moet volgens de commissie overwogen worden of dat consequenties heeft voor het inzetten van SD. De commissie vraagt de beroepsgroepen criteria vast te stellen voor die situaties waarin het inzetten van SD moet worden heroverwogen en de consequenties van het eventueel stoppen van SD in kaart te brengen. Daarnaast acht de commissie het raadzaam te onderzoeken of alternatieven voor colistine mogelijk

zijn in de toepassing van SD. En, in algemene zin, benadrukt de commissie het belang van onderzoek naar nieuwe antibiotica en naar alternatieven voor antibiotica.

3.5.3 *Infrastructuur IC-medische microbiologie*

De commissie ziet de organisatie en de infrastructuur van de (ziekenhuis)zorg in ons land als factoren die het inzetten van SD mogelijk maken. Zij denkt daarbij bijvoorbeeld aan de nauwe contacten die er in Nederlandse ziekenhuizen bestaan tussen de arts-microbiologen en de behandelende specialismen of het in Nederland in vergelijking met veel andere Europese landen relatief lage aantal IC-bedden per hoofd van de bevolking.[59] Veranderingen in organisatie en structuur kunnen daarom de kwaliteit van de zorg negatief beïnvloeden[60], en daarmee mogelijk ook het effect van SD. De commissie adviseert dan ook om, als dergelijke veranderingen bijvoorbeeld onder invloed van economische omstandigheden worden overwogen, het mogelijk effect op SD in kaart te brengen en op basis daarvan het inzetten van deze behandeling te heroverwegen.

Hoofdstuk **4**

Antibiotic stewardship

Antibiotic stewardship is een internationaal omarmd concept van intramurale, multidisciplinaire samenwerking om goed gebruik van antibiotica te bevorderen en onjuist gebruik af te laten nemen, met als doelen verbetering van de *patient outcome*, verbetering van de kosteneffectiviteit van de behandeling, en terugdringen van de nadelen van antibioticagebruik, waaronder resistentie.[61] In Nederland is per 1 januari 2014 een programma voor *antibiotic stewardship* van start gegaan.

De minister verzocht de Gezondheidsraad te adviseren over eventueel aanvullende maatregelen ter verbetering van het antibioticabeleid in ziekenhuizen, zoals vormgegeven in dit *antibiotic stewardship*. Zij verzocht de raad hierbij aandacht te geven aan de vraag of bepaalde antibiotica, bijvoorbeeld colistine en tigecycline, uitsluitend als reservemiddel ingezet zouden moeten worden om patiënten die zijn geïnfecteerd met BRMO te kunnen blijven behandelen.

In dit hoofdstuk schetst de commissie wat de visie achter en onderbouwing van *antibiotic stewardship* zijn en voor zover mogelijk wat de stand van zaken is met betrekking tot de invoering in Nederlandse ziekenhuizen. Zij gaat ook in op eventueel aanvullende maatregelen en op de vraag met betrekking tot reservemiddelen.

4.1 *Antibiotic stewardship*

Het programma voor *antibiotic stewardship* in Nederland wordt vormgegeven in verschillende documenten. De commissie geeft hiervan een beknopt overzicht.

4.1.1 Visiedocument SWAB

Over *antibiotic stewardship* is veel internationale wetenschappelijke literatuur beschikbaar, waaronder recent verschenen systematische reviews.[62-64] Uit die literatuur blijkt dat invoering van het *antibiotic stewardship* leidt tot een daling van het onjuist gebruik van antibiotica en van resistentie, lagere kosten van antibioticagebruik en betere uitkomsten voor de patiënt, waaronder minder bijwerkingen.

De SWAB heeft in 2012 een visiedocument over *antibiotic stewardship* opgesteld.[3] Het beleid dat de SWAB in haar visiedocument voorstelt berust vooral op twee pijlers:

1 richtlijnen voor stringent gebruik van antibiotica
2 het instellen van antibioticateams (A-teams) in ziekenhuizen.

Een derde pijler, het voorkómen van resistentie door middel van infectiepreventie, ligt op het terrein van de Werkgroep Infectie Preventie (WIP) en de commissies infectiepreventie in de ziekenhuizen. De SWAB ziet een op elkaar afgestemd infectiepreventiebeleid en antibioticabeleid echter als een *conditio sine qua non* voor de bestrijding van resistentie in zorginstellingen.[3]

Richtlijnen

De SWAB constateert dat er wel richtlijnen zijn voor de behandeling van specifieke infecties (opgesteld door de SWAB zelf, en ook van andere organisaties), maar dat er geen overkoepelende richtlijn is die aangeeft wat de wenselijkheid is om sommige antibioticaklassen wel of niet in richtlijnen op te nemen, wanneer al dan niet diagnostiek dient plaats te vinden en wat de follow-up zou moeten zijn. In de ziekenhuiszorg was de vrijblijvendheid op het moment van verschijnen van het visiedocument op deze gebieden groot. De SWAB heeft daarom voorgesteld om een blauwdruk te ontwikkelen waaraan de toekomstige richtlijnen over de antimicrobiële behandeling van infectieziekten van alle beroepsgroepen zouden moeten voldoen.

A-teams

De aanbevelingen van de SWAB ten aanzien van de A-teams zijn voor een belangrijk deel gebaseerd op de Amerikaanse *Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship*.[65] A-teams zijn multidisciplinaire teams die ten minste bestaan uit een internist-infectioloog, een arts-microbioloog en een ziekenhuisapotheker, bij voorkeur aangevuld met een professional op het gebied van kwaliteitszorg. De taak van de A-teams is het bewaken van de kwaliteit van het antibioticabeleid. De SWAB geeft daarbij aan dat in sommige ziekenhuizen de antibioticacommissies (een deel van) deze taken al uitvoeren. De invoering van de A-teams in Nederlandse ziekenhuizen is inmiddels gaande.

4.1.2 *Richtlijn antibiotic stewardship*

Ter ondersteuning van het visiedocument bereidt de SWAB op dit moment een *evidence based* richtlijn *antibiotic stewardship* voor. In deze richtlijn worden veertien componenten van goed antibioticagebruik tegen het licht gehouden en onderbouwd met wetenschappelijke literatuur. De intentie is om over deze componenten afzonderlijke systematische reviews te publiceren. De richtlijn beoogt ook handvatten te geven voor implementatie van deze componenten door verbeterstrategieën tegen het licht te houden. De verwachting is dat de richtlijn in de loop van 2015 beschikbaar komt.

4.1.3 *Praktijkgids antimicrobial stewardship*

Vertegenwoordigers van de sterkst bij *antibiotic stewardship* betrokken beroepsgroepen (internisten, artsen-microbiologen, ziekenhuisapothekers en kinderartsen) hebben de *Praktijkgids Antimicrobial Stewardship* in Nederland opgesteld.[66] Deze praktijkgids is bedoeld als handleiding bij het opzetten van een programma voor *antibiotic stewardship* in een ziekenhuis. Indien noodzakelijk zal de praktijkgids worden aangepast op basis van de in paragraaf 4.1.2 genoemde richtlijn. Een van de aanbevelingen in de praktijkgids is om, afgestemd op de lokale situatie (per ziekenhuis), een lijst op te stellen van reservemiddelen en van zogeheten beperkt voorschrijfbare antimicrobiële middelen.

4.2 Reservemiddelen en beperkt voorschrijfbare antimicrobiële middelen

Een van de taken van een A-team is het toezien op het gebruik van de zogeheten reservemiddelen.[3] De opstellers van de praktijkgids omschrijven een reservemiddel als een middel dat pas wordt voorgeschreven wanneer de gebruikelijke middelen onvoldoende effectief zijn.[66] Vanwege het risico op resistentieontwikkeling wordt een reservemiddel niet routinematig voorgeschreven, maar alleen in geval van (een verdenking op) een infectie met een micro-organisme dat niet gevoelig is voor de gebruikelijke middelen. Het voorschrijven van reservemiddelen mag alleen plaatsvinden wanneer een deskundige op het gebied van infectieziekten bij de behandeling wordt betrokken. In het algemeen komen deze middelen pas in aanmerking nadat de resultaten van microbiologisch onderzoek bekend zijn.

Beperkt voorschrijfbare middelen zijn middelen die in specifieke situaties eerste keus zijn, maar in andere situaties ongewenst zijn. Een voorbeeld daarvan is ciprofloxacine, dat geïndiceerd kan zijn als gerichte therapie bij prostatitis, maar niet de eerste empirische keuze is bij de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties. Een ander voorbeeld is een derde generatie cefalosporine: eerste keus bij sepsis, maar niet bij pneumonie. De term ‘beperkt voorschrijfbaar’ wijst dus op een beperkt aantal eerstekeusindicaties, niet op (beperking van) de bevoegdheid van de voorschrijver. De opstellers van de praktijkgids en ook de SWAB achten het aanwijzen van een dergelijke categorie noodzakelijk om het rationeel gebruik van deze middelen te kunnen monitoren en zo nodig bij te sturen. De commissie is het hiermee eens.

Voor zowel reservemiddelen als beperkt voorschrijfbare middelen geldt dat het voorschrijven altijd ondersteund moet worden door microbiologische laboratoriumdiagnostiek. Doel is dan de verwekker te identificeren en te karakteriseren zodat versmalling van de antibiotische behandeling kan plaatsvinden. In de praktijkgids is een leidraad opgenomen voor een indeling in reservemiddelen en beperkt voorschrijfbare middelen, met daarbij een suggestie voor een invulling van die lijsten (zie bijlage D).[66]

4.3 Aandachtspunten bij *antibiotic stewardship*

Antibiotic stewardship is een internationaal omarmd concept van intramurale, multidisciplinaire samenwerking om goed antibioticagebruik te bevorderen en onjuist gebruik af te laten nemen. De commissie ziet *antibiotic stewardship* als een essentieel onderdeel van verantwoorde ziekenhuiszorg. Zij vindt dan ook dat

bij de introductie van *antibiotic stewardship* alle betrokkenen hun inhoudelijke en bestuurlijke verantwoordelijkheid dienen te nemen en identificeert hierbij de volgende aandachtspunten.

- Het profylactisch gebruik van antibiotica wordt binnen het *antibiotic stewardship* niet specifiek genoemd. De commissie meent dat dit wel nodig is; ook het antibioticagebruik ter voorkóming van infecties dient goed te zijn onderbouwd (de commissie sprak hier eerder over in hoofdstuk 2).
- Eveneens in hoofdstuk 2 signaleerde de commissie dat de afstemming tussen verschillende landelijke richtlijnen voor dezelfde (be)handelwijze soms beter kan, evenals de afstemming van de lokale specialistische standaarden op landelijke richtlijnen. Ook zijn er verbeteringen mogelijk in de (lokale) toepassing van richtlijnen en standaarden.
- In de praktijkgids wordt specifieke aandacht gegeven aan de reservemiddelen en de beperkt voorschrijfbare middelen. In de huidige situatie in ons land, met een overzichtelijk resistentieprobleem, kunnen de A-teams toezicht houden op het verantwoord gebruik van deze middelen. Bij een landelijk toenemende resistentie stelt de commissie voor dat op nationale schaal (bijvoorbeeld door de SWAB) wordt nagedacht over aanvullende maatregelen.

Hoofdstuk 5

Conclusies en aanbevelingen

In dit slothoofdstuk zet de commissie de conclusies en aanbevelingen uit de vorige hoofdstukken bijeen en beantwoordt zij de adviesvragen. De minister van VWS vraagt onder meer om advies over profylactisch gebruik van antibiotica, *antibiotic stewardship* en het opstellen van een lijst met reservemiddelen. De commissie begint met haar conclusies ten aanzien van selectieve decontaminatie, een door de minister specifiek genoemde vorm van profylaxe.

5.1 Selectieve decontaminatie

In hoofdstuk 3 heeft de commissie de handelwijzen SDD en SOD in detail besproken. Binnen de commissie wordt verschillend gedacht over de bewijskracht voor het effect van SD op overleving van patiënten op de IC en over het risico op ontwikkeling van antibioticaresistentie, waaronder resistentie tegen colistine. Een gevolg van deze resistentieontwikkeling zou kunnen zijn het ontstaan van multiresistente bacteriën, die dan ook niet meer met dit antibioticum zijn te bestrijden. Een verspreiding van deze multiresistente stammen zou dit probleem nog kunnen verergeren. Wat deze afweging des te lastiger maakt is het belang van de individuele patiënt op de kortere termijn tegenover dat van de volksgezondheid op de langere termijn. De commissie kan dan ook geen uitspraak doen voor of tegen SD. Tegelijkertijd stelt zij vast dat de richtlijn van de SWAB positief staat tegenover SD en dat de handelwijze in vele Nederlandse ziekenhuizen wordt toegepast. De commissie noemt daarom randvoorwaarden

die volgens haar van groot belang zijn bij het toepassen van SD, in lijn met de aanbevelingen in de richtlijn van de SWAB. De commissie rekent daartoe naast een afdoende medisch microbiologische infrastructuur, een zorgvuldige monitoring van het ontstaan van resistentie en het definiëren van omstandigheden die tot heroverweging van het inzetten van SD zouden moeten leiden.

5.2 Monitoring van het (profylactisch) gebruik van antibiotica

Omdat het gebruik van antibiotica leidt tot resistentie is het belangrijk antibiotica weloverwogen in te zetten. Dat geldt niet alleen voor therapeutische behandeling van bestaande infecties, maar ook voor profylaxe ter voorkóming van infecties. De commissie constateert dat er op deze laatste toepassing weinig zicht is, omdat in gebruiksregistraties geen of weinig gegevens worden verzameld over de indicatie waarvoor het antibioticum is voorgeschreven en er bij de registratie geen onderscheid wordt gemaakt tussen therapeutisch en profylactisch handelen. De commissie adviseert derhalve de monitoring van het gebruik van antibiotica zodanig te verbeteren dat het inzicht hierin wordt vergroot.

5.3 Uitbreiding van *antibiotic stewardship*

Antibiotic stewardship is een uit verschillende componenten bestaand programma dat moet leiden tot een daling van het onjuist gebruik van antibiotica. De invoering van dit programma in Nederland is nu gaande. *Antibiotic stewardship* is tot nu toe vooral gericht op het verbeteren van het voorschrijven van antibiotica voor de therapeutische behandeling van bestaande infecties. De commissie beveelt aan het *antibiotic stewardship* zodanig uit te breiden dat het ook het profylactisch gebruik van antibiotica omvat. Die uitbreiding zou naar mening van de commissie uit verschillende elementen moeten bestaan. Zij rekent daartoe het instellen van toezicht op het profylactisch gebruik van antibiotica, een verbetering van de afstemming tussen verschillende landelijke richtlijnen en tussen landelijke richtlijnen en lokale standaarden, en meer controle op de naleving van de richtlijnen.

In een bredere context merkt de commissie op *antibiotic stewardship* als een essentieel onderdeel van verantwoorde ziekenhuiszorg te zien. Zij vindt dan ook dat bij de introductie van *antibiotic stewardship* alle betrokkenen hun inhoudelijke en bestuurlijke verantwoordelijkheid dienen te nemen. Tevens ziet de commissie monitoring van het functioneren van de aan het *antibiotic stewardship* verbonden A-teams als een noodzakelijk element van dit programma.

5.4 Reserveren van antibiotica

De commissie rekent tot verantwoord antibioticagebruik ook het definiëren van reservemiddelen; middelen die slechts beperkt en na goede diagnostiek ingezet mogen worden. Zij meent dat de praktijkgids voor *antibiotic stewardship* vooralsnog voldoende handvatten geeft voor het definiëren van deze reserveantibiotica. In die gids wordt een leidraad gegeven voor lijsten van reserveantibiotica en beperkt voorschrijfbare antibiotica. Ook wordt een aanzet tot criteria gegeven op basis waarvan de lijsten kunnen worden opgesteld. In de huidige situatie, met een resistentieprobleem van overzichtelijke omvang, is de commissie van mening dat het aanleggen van een nationale lijst niet nodig is en kunnen de A-teams lokaal toezicht houden op een verantwoord gebruik van deze middelen. Bij een landelijk toenemende resistentie stelt de commissie voor dat op nationale schaal (bijvoorbeeld door de SWAB) wordt nagedacht over aanvullende maatregelen.

5.5 Ten slotte

Het behandelen van infecties met antibiotica is niet weg te denken uit de hedendaagse gezondheidszorg. Tegelijkertijd gaat het gebruik van antibiotica gepaard met de ontwikkeling van resistentie. In zijn algemeenheid is in de Nederlandse gezondheidszorg door terughoudend gebruik van antibiotica en gedegen monitoring het niveau van resistentie in vergelijking met veel andere landen (nog) laag. Dit is echter geen reden om achterover te leunen, integendeel. De vraag van de minister van VWS en dit ter beantwoording daarvan opgestelde advies passen bij de wens het antibioticagebruik in de Nederlandse ziekenhuizen verder te optimaliseren, enerzijds door – via *antibiotic stewardship* – het gebruik te stroomlijnen en te verbeteren, anderzijds door – via monitoring – het inzicht in de consequenties van dat gebruik beter in kaart te brengen.

Literatuur

1 Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Richtlijn bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's) in ziekenhuizen. 2012.

2 Werkgroep Infectiepreventie (WIP). http://www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep_Infectie_Preventie_WIP geraadpleegd 13-04-2015.

3 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. De kwaliteit van het antibioticabeleid in Nederland. Advies aangaande het restrictief gebruik van antibiotica en het invoeren van Antibioticateams in de Nederlandse ziekenhuizen en in de Eerste lijn. Nijmegen: SWAB; 2012.

4 European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx geraadpleegd 13-04-2015.

5 RIVM, SWAB. NethMap 2014. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. De Greeff SC, Mouton JW, editors. Nijmegen: SWAB Dutch Foundation of the Working Party on Antibiotic Policy; 2014.

6 MARAN 2014 - Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2013. Mevius DJ, Dierikx C, Wit B, van Pelt W, Heederik D, editors. Lelystad: CVI-Lelystad; 2014.

7 RIVM, LCI. Presentatie Bijzonder resistente micro-organismen. http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/BRMO/Media/BRMO_presentatie geraadpleegd 13-04-2015.

8 Gezondheidsraad. Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011: publicatienr. 2011/16.

9 European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Netwerok (EARS-

Net). Stockholm: EDCD; 2014. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf geraadpleegd 13-04-2015.
10 Wijngaarden JK van. Brief Inspectie voor de Gezondheidszorg. http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/153C179857229A8EC1257A8500448767/$FILE/Reactie_IGZ_op_SWAB-visiedocument.pdf geraadpleegd 13-04-2015.
11 RIVM. Preventie van ziekenhuisinfecties door surveillance (PREZIES). http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PREZIES geraadpleegd 13-04-2015.
12 Wille J, Kluytmans J, Vos G, Van den Broek P. Infectiepreventie vergt meer inzet. Medisch Contact 2012; 67: 2103-2105.
13 Kasteren ME van, Mannien J, Kullberg BJ, de Boer AS, Nagelkerke NJ, Ridderhof M e.a. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. J Antimicrob Chemother 2005; 56(6): 1094-1102.
14 Miliani K, L'Heriteau F, Astagneau P. Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network. J Antimicrob Chemother 2009; 64(6): 1307-1315.
15 European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-base guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. ECDC, editor. Stockholm: 2013.
16 Asselt KM van, Prins JM, van der Weele GM, Knottnerus BJ, van Pinxteren B, Geerlings SE. [Unambiguous practice guidelines on urinary tract infections in primary and secondary care]. Ned Tijdschr Geneeskd 2013; 157(36): A6608.
17 Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2014. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf geraadpleegd 13-04-2015.
18 Kasteren ME van, Gyssens IC, Kullberg BJ, Bruining HA, Stobberingh EE, Goris RJ. [Optimizing antibiotics policy in the Netherlands. V. SWAB guidelines for perioperative antibiotic prophylaxis. Foundation Antibiotics Policy Team]. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144(43): 2049-2055.
19 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Algemene principes chirurgische profylaxe. http://frobaz.swabid.nl/node/128004 geraadpleegd 13-04-2015.
20 Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK e.a. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm 2013; 70(3): 195-283.
21 Nederlandse Orthopaedische Vereniging. Richtlijn totale heupprothese. 2010. 's-Hertogenbosch NOV.
22 Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013; 108(1): 18-37.
23 ICV Erasmus MC. protocol maagontlediging. http://www.icv-erasmusmc.nl/ICV-ErasmusMC/Maagontlediging.html geraadpleegd 13-04-2015.

24 Stichting Farmaceutische Kengetallen. Een data warehouse voor ziekenhuisapothekers. http://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/PW/PW%20oude%20publicaties/2001-11.htm geraadpleegd 13-04-2015.

25 Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD e.a. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302(21): 2323-2329.

26 Waaij D van der, Berghuis JM, Lekkerkerk JE. Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment. J Hyg (Lond) 1972; 70(4): 605-610.

27 Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. Intensive Care Med 1984; 10(4): 185-192.

28 Smet AM de, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS e.a. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med 2009; 360(1): 20-31.

29 Jonge E de, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J e.a. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362(9389): 1011-1016.

30 Vincent JL, Jacobs F. Effect of selective decontamination on antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2011; 11(5): 337-338.

31 Bonten MJ, Kullberg BJ, van Dalen R, Girbes AR, Hoepelman IM, Hustinx W e.a. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. The Dutch Working Group on Antibiotic Policy. J Antimicrob Chemother 2000; 46(3): 351-362.

32 Smet AM de, Kluytmans JA, Blok HE, Mascini EM, Benus RF, Bernards AT e.a. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. Lancet Infect Dis 2011; 11(5): 372-380.

33 Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M, de Smet AM, Bonten MJ. Selective decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive care unit patients: a cost-effectiveness analysis. BMJ Open 2013; 3(3) pii: e002529. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002529.

34 Oostdijk EA, de Smet AM, Bonten MJ. Effects of decontamination of the digestive tract and oropharynx in intensive care unit patients on 1-year survival. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188(1): 117-120.

35 Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, Visser CE, de Jonge E, van Essen EH e.a. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312(14): 1429-1437.

36 Rommes JH, Spronk PE, van der Voort PHJ, van Saene HKF, Zandstra DF. Het voorkomen van bacteriële longontsteking en sterfte tijdens beademing. Ede: Nederlandse Vereniging voor Intensive Care; 2006.

37 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. SWAB richtlijn: selectieve decontaminatie bij patiënten op de intensive care. 2014.

38 Verbrugh HA. Selective decontamination of digestive tract in intensive care. Lancet 2003; 362(9401): 2117-2118.
39 Kim SW, Kami M, Kobayashi K, Takaue Y, Honda O. Selective decontamination of digestive tract in intensive care. Lancet 2003; 362(9401): 2118-2120.
40 Bonten MJ, Kluytmans J, de Smet AM, Bootsma M, Hoes A. Selective decontamination of digestive tract in intensive care. Lancet 2003; 362(9401): 2118-2119.
41 Jonge E de, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Kesecioglu J. Selective decontamination of digestive tract in intensive care. Lancet 2003; 362(9401): 2119-2120.
42 Dekkers OM. Daling ic-mortaliteit door selectieve decontaminatie nog niet bewezen. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: A491.
43 Bergmans DC, Zwaveling JH. Selectieve decontamintie op de ic: voordeel van de twijfel. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: A488.
44 D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E, Liberati A. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortalilty in adults receiving intensive care (review). The Cochrane Library 2013.
45 Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH e.a. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(3): 382-388.
46 Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IMC, Birkhoff W, van Nieuwkoop C, Verbrugh HA e.a. Praktische leidraad voor gebruik van colistine. Ned Tijdschr Geneeskd 2014; 158: A7445.
47 Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013; 13(4): 328-341.
48 Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, Monen JC, Bonten MJ, van der Bij AK. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2014; 69(3): 797-804.
49 European Medicines Agency. Use of colistin products in animals within the European Union : development of resistance and possible impact on human and animal health. Londen: European Medicines Agency; 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf geraadpleegd 13-04-2015.
50 Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10(8): 917-934.
51 Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A, III e.a. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. Pharmacotherapy 2010; 30(12): 1279-1291.
52 Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, Leverstein-van Hall MA, Kesecioglu J, Bonten MJ. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. Intensive Care Med 2013; 39(4): 653-660.

53 Lübbert C, Faucheux S, Becker-Rux D, Laudi S, Durrbeck A, Busch T e.a. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: a single-centre experience. Int J Antimicrob Agents 2013; 42(6): 565-570.
54 Halaby T, Al NN, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(7): 3224-3229.
55 Kontopoulou K, Protonotariou E, Vasilakos K, Kriti M, Koteli A, Antoniadou E e.a. Hospital outbreak caused by Klebsiella pneumoniae producing KPC-2 beta-lactamase resistant to colistin. J Hosp Infect 2010; 76(1): 70-73.
56 Buelow E, Gonzalez TB, Versluis D, Oostdijk EA, Ogilvie LA, van Mourik MS e.a. Effects of selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome. J Antimicrob Chemother 2014;
57 Vincent JL. Selective digestive decontamination: for everyone, everywhere? Lancet 2003; 362(9389): 1006-1007.
58 Wittekamp BH, Oostdijk EA, Cooper BS, Brun-Buisson C, Bonten MJ. Studies of selective decontamination. Lancet Infect Dis 2013; 13(9): 736-737.
59 Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. Intensive Care Med 2012; 38(10): 1647-1653.
60 Kluytmans J, Vos G, Vandenbroucke-Grauls CM, Friedrich AW, Voss A, Bonten MJ. Nederland groen in 2025: hoe antibioticaresistentie optimaal te bestrijden. 2014. Leeuwarden. http://www.nvmm.nl/content/nederland-groen-2025 geraadpleegd 13-04-2015.
61 MacDougall C, Polk ER. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 638-656.
62 Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. J Antimicrob Chemother 2011; 66(6): 1223-1230.
63 Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A e.a. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD003543.
64 Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7(10): 1175-1183.
65 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP e.a. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007; 44(2): 159-177.
66 SWAB, NIV, NVVM, NVZA, NVK. Praktijkgids Antimicrobial Stewardship in Nederland. 2014. Utrecht. http://www.ateams.nl/node/14 geraadpleegd 13-04-2015.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Geraadpleegde deskundigen

D Voorbeeld reservelijst antibiotica

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Brief van 2 juli 2013 (kenmerk 125159-105463-PG) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad.

Geachte voorzitter,

Op 12 juli 2011 ontving ik van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu een adviesbrief naar aanleiding van het deskundigenberaad *Pseudomorias aeruginosa* (zie bijlage 1*). Het deskundigenberaad constateert dat er sprake is van een situatie waarbij bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) veelvuldig orden geïntroduceerd en verspreid in ziekenhuizen. Naar aanleiding van het beraad leg ik de Gezondheidsraad een aantal vragen voor op het gebied van het gebruik van antibiotica in de humane gezondheidszorg.

Ik wil u vragen om op basis van de huidige stand van de wetenschap een advies te geven over de volgende vragen:

1 Zijn er aspecten aan het voorschrijfgedrag en gebruik van antibiotica, waaronder (preventieve) behandelwijzen zoals selectieve darmdecontaminatie (SDD), die het ontstaan en de verspreiding van bijzonder resistente micro-organismen in de hand werken?
   - Wat zijn de voor- en nadelen van deze behandelwijzen met het oog op zowel het individueel patiëntenbelang als het belang van de volksgezondheid?
   - Zijn er alternatieven voor deze behandelwijzen?

* http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:51692&type=org&disposition=inline

2 Op 2 juli 2013 heb ik mijn strategische brief over antibioticaresistentie aan de Tweede Kamer gestuurd (bijlage 2*). In deze brief heb ik aangegeven dat ik het snel landelijk invoeren van Antibiotic Stewardship van groot belang vind. Zijn er naast het invoeren van het Antibiotic Stewardship, nog aanvullende maatregelen ter verbetering van het antibioticabeleid in ziekenhuizen?

Ik verzoek u hierbij in ieder geval aandacht te geven aan de vraag of bepaalde antibiotica, zoals bijvoorbeeld colistine en tigecycline, uitsluitend als reservemiddelen ingezet zouden moeten worden om patiënten die zijn geïnfecteerd met bijzonder resistente micro-organismen te kunnen blijven behandelen?

Ik verzoek u in uw beraadslagingen ook de mening van de IGZ en de relevante wetenschappelijke verenigingen te betrekken.

Wij ontvangen uw advies graag in de tweede helft van 2014.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g.
mw. drs. E.I. Schippers

* http://www.rijksoverheid.nl/bestanden/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2013/07/02/kamerbrief-over-antibioticaresistentie/kamerbrief-over-antibioticaresistentie.pdf

Bijlage **B**

De commissie

- prof. dr. R.A. Coutinho, *voorzitter*
  hoogleraar epidemiologie en preventie van infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. M.J.M. Bonten
  hoogleraar medische microbiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. O.M. Dekkers
  internist-endocrinoloog en klinisch epidemioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- prof. dr. A.W. Friedrich
  hoogleraar medische microbiologie en infectiepreventie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- prof. dr. F.M. Haaijer-Ruskamp
  emeritus-hoogleraar geneesmiddelengebruik, Universitair Medisch Centrum Groningen
- prof. dr. M.E.J.L. Hulscher
  hoogleraar kwaliteit van zorg voor infectie- en ontstekingsziekten, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. E. de Jonge *(tot 14 januari 2015)*
  hoogleraar intensive care geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- prof. dr. B.J. Kullberg
  hoogleraar interne geneeskunde en infectieziekten, Radboudumc, Nijmegen

- prof. dr. J.M. Prins
  hoogleraar infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- drs. T. Ruys
  intensivist, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag
- prof. dr. H.A. Verbrugh
  emeritus-hoogleraar medische microbiologie, Erasmus MC Rotterdam
- drs. E.J. de Boer, *waarnemer*
  ministerie van Volkgezondheid, Welzijn en Sport, directie Publieke Gezondheid, Den Haag
- prof. dr. J.T. van Dissel, *waarnemer*
  Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven
- dr. M.F.M. Langelaar, *waarnemer*
  Inspectie voor de Gezondheidszorg, Utrecht
- dr. R.W. Segaar, *waarnemer*
  ministerie van Volkgezondheid, Welzijn en Sport, directie Curatieve Zorg, Den Haag
- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. ir. V.W.T. Ruiz van Haperen, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Bijlage C

Geraadpleegde deskundigen

- dr. ir. S.C. de Greeff, epidemioloog, afdelingshoofd zorggerelateerde infecties en antimicrobiële resistentie, CIb, RIVM
- prof. dr. C.M.P.M. Hertogh, hoogleraar ouderengeneeskunde en ethiek van de zorg, EMGO+, VU Amsterdam
- dr. ir. M. van der Lubben, coördinator antimicrobiële resistentie, CIb, RIVM
- dr. E.M. Mascini, arts-microbioloog, Rijnstate ziekenhuis Arnhem
- dr. E.E. Stobberingh, arts-microbioloog, CIb, RIVM
- prof. dr. T.J.M. Verheij, hoogleraar huisartsgeneeskunde, UMC Utrecht
- dr. L. Verhoef, epidemioloog onderzoeker, CIb, RIVM

Bijlage **D**

Voorbeeld reservelijst antibiotica

In de Praktijkgids voor *antibiotic stewardship*[66] is een leidraad opgenomen voor een indeling in reservemiddelen en beperkt voorschrijfbare middelen (inclusief een aantal antivirale en antifungale middelen), met daarbij een suggestie voor een invulling van die lijsten:

Reservemiddelen	Beperkt voorschrijfbare middelen
Carbapenems (o.a. meropenem) Glycopeptiden (o.a. vancomycine, teicoplanine) Tetracyclines (parenteraal) (o.a. tigecycline) Polymyxines (o.a. colistine) Rifamycines (o.a. rifampicine) Oxazolidinonen (o.a. linezolid) (Glyco)lipopeptiden (o.a. daptomycine) 5e generatie cefalosporinen (o.a. ceftaroline) Echinocandinen (o.a. caspofungine) amfothericine B posaconazol ganciclovir/ anti HIV-HBV-HCV middelen	3e en 4e generatie cefalosporinen Chinolonen Aminoglycosiden piperacilline-tazobactam voriconazol